Aus der Universitäts-Frauenklinik des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. H. Limburg

Untersuchungen über den Einfluss des Methandrostenolons auf das YOSHIDA-Sarkom und WALKER-256-Carcino-Sarkom an Ratten des Stammes BD I

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

HELMA WINTER

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. Muth
Referent: Priv. Doz. Dr. med. M. Krahe

1960

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542722_0031

Aus der Universitäts-Frauenklinik des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. H. Limburg

Untersuchungen über den Einfluss des Methandrostenolons auf das YOSHIDA-Sarkom und WALKER-256-Carcino-Sarkom an Ratten des Stammes BD I

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
HELMA WINTER

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. Muth
Referent: Priv. Doz. Dr. med. M. Krahe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündliche Prüfung: 24. Oktober 1968

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite:
VORWORT	3
TESTOSTERON UND SEINE DERIVATE	5
1) Methylandrostendiol	7
2) C-19-Nortestosteron	9
3) 17-Aethyl-19-Nortestosteron	9
4) Nor-Androstenolonphenylpropionat	1o
5) Methenolonazetat	1o
6) Methandrostenolon	11
EIGENE UNTERSUCHUNGEN	13
a) Versuchsanordnung	13
b) Technik der Überimpfung	14
c) Wachstum des subkutan überimpften Tumors	14
ERGEBNISSE DER TIERVERSUCHE UND DISKUSSION	16
ZUSAMMENFASSUNG	36
LITERATURVERZEICHNIS	39
LEBENSLAUF	46

VORWORT:

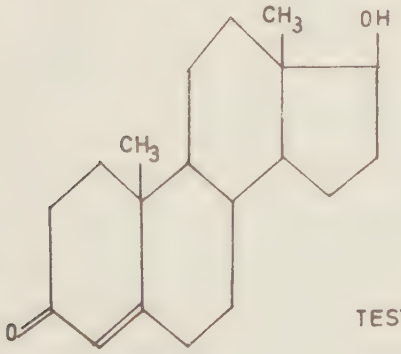
Neben den Krebsbehandlungsmethoden - wie Operation und Anwendung von ionisierten Strahlen - ist schon seit der Jahrhundertwende die Applikation von Hormonen zur Krebsbehandlung bekannt. Letztere wurden bisher im wesentlichen mit Erfolg bei hormonabhängigen, entarteten Geweben angewendet. In erster Linie lassen sich das Prostata-Carcinom und das Mamma-Carcinom mit Hilfe von Geschlechtshormonen günstig beeinflussen. (HUGGINS, 50). Am häufigsten kommt es nach Verabreichung des gegengeschlechtlichen Hormones z.B. nach Gaben von Oestrogenen beim Prostata-Carcinom zur Tumorremission. Versager bei dieser Therapieform führt man neuerdings auf die unterschiedliche genetische Determination in weiblich und männlich zurück, d.h. ein genetisch männlich determiniertes Mamma-Carcinom der Frau wird nach Androgengabe in seiner Proliferationstendenz gesteigert (EHLERS u. HIENZ, 31).
In den letzten Jahren wurden Androgenderivate entwickelt, die auf Grund ihres eiweissanabolen Effektes für die Behandlung von Malignomen aller Art empfohlen werden. Die pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanzen sind vorwiegend an der Muskulatur kastrierter männlicher Tiere untersucht worden.

Vor der klinischen Anwendung dieser Substanzen sollten Untersuchungen, die ihre Auswirkung an

tierexperimentellen Tumoren zeigen, nicht unterlassen werden. Normales Gewebe reagiert auf diese Stoffe mit einer positiven Stickstoffbilanz. Ob dies bei Tumorgewebe ebenfalls der Fall ist oder ob eine Hemmung des Tumorwachstums eintritt, sollte durch die vorliegenden Tierexperimente geklärt werden.

TESTOSTERON UND SEINE DERIVATE:

BUTENANDT (18) gelang 1931 die Darstellung des Androsterons aus Männerharn. RUZICKA und Mitarbeiter (90) synthetisierten 1934 diese Verbindung. Damit waren die entscheidenden Schritte zur Erforschung der männlichen Sexualhormone getan. 1935 isolierte LAQUER, DAVID, HINGEMANSE und FREUD (63, 64) aus Stierhoden das Testosteron als eigentliches männliches Hormon. Noch im gleichen Jahr wurde die Konstitution des Testosterons fast gleichzeitig von BUTENANDT (22) und RUZICKA (92) aufgeklärt. Der Weg führte von den Sterinen über das Dehydroandrosteron und Androstendiol.



TESTOSTERON

Bald erkannte man, dass das männliche Sexualhormon neben der geschlechtsspezifischen eine Wirkung auf das Stoff-

wechselgeschehen hat. 1939 verabfolgten KOCHAKIAN und MURLIN (58) kastrierten Hunden männliche Harnextrakte. Sie konnten neben dem Wachstumseffekt auf verschiedene Organe eine Stickstoffretention feststellen, die Ausdruck einer vermehrten Eiweissynthese aus Aminosäuren ist. Diese Wirkung wird als eiweissanaboler Effekt bezeichnet.

Durch Gaben von Testosteronpropionat bei Eunuchoiden konnten 1938 KENYON und Mitarbeiter (55) diese Testosteronwirkung beim Menschen bestätigen.

Diese Erkenntnis über die anabole Wirkung des Testosterons eröffnete der Therapie ein neues Gebiet. Man nutzt diese Teileigenschaft bei Muskeldystrophien, Kachexie, Osteoporosen zur Erzielung von osteoidem Gewebe (BARTELHEIMER, 13; HANSEN, 41) und Tumoren mit Zerstörungsstoffwechsel aus. Bei der Behandlung des Mamma-Carcinoms mit Knochenmetastasen wird der spezifische und unspezifische anabole Wirkungsmechanismus genutzt. (BANSI, 16). LACASSAGNE (60), ULRICH (104) und LOESER (68) berichten über positive Resultate bei der Behandlung des Brustkrebses der Frau mit androgenen Hormonen. Mamma-Carcinomzellen, die " männlich determiniert " sind, sehen EHLERS und HIENZ (31) als Ursache einer Therapieresistenz bei Hormongabe an.

Die Androgenbehandlung wurde bisher nur in beschränktem Masse angewendet, da die sexualspezifische Wirkung der Hormondosen zu gross war. (AMMON, 3, 4).

Durch Substitution von Radikalen konnten Testosteron-derivate synthetisiert werden, die diese unerwünschten Effekte der Hormontherapie nicht zeigten.
Diese Hormonderivate werden nicht in der Leber um- oder abgebaut, wie es beim Testosteron der Fall ist, sondern verweilen länger in der Blutbahn. Diese Eigenschaft hat eine protrahierte Wirkung zur Folge und ermöglicht eine niedrige Dosierung. Darüber hinaus ist ihre orale Gabe möglich, was bei längerer Anwendung von Vorteil ist. (AMMON, 3, 4). Durch Weiterentwicklung konnten Verbindungen hergestellt werden, deren geschlechtsspezifischer Effekt weitgehend ausgeschaltet ist, deren anabole Wirkung jedoch bestehen bleibt bzw. verstärkt ist. Die Unabhängigkeit dieser myotroph-anabolen von der geschlechtsspezifischen Wirkung bewies VOSS (107) mit Tierexperimenten. Bei infantilen kastrierten Rattenmännchen hält das Wachstum des Musc. levator ani an, während die Vesikulardrüsen nach der Kastration im infantilen Zustand verbleiben. EISENBERG und GORDAN (32) machten die interessante Entdeckung, dass Choloroform die myotrophe Wirkung eines Steroids vollkommen aufhebt, während der androgene Effekt sogar noch verstärkt wird.

1.) Das Methylandrostendiol, das 1935 von RUZICKA und ROSENBERG (89) erstmalig synthetisiert wurde, ist das

greifa Testos eron-Derivat dessen Stoffwechseleffekt von der sexualspezifischen Wirkung isoliert werden konnte. Nach Untersuchungen von GOLDBERG (36) und AUGUSTIN, HAGEN (6) ist die androgene Wirkung etwa 1/25 - 1/3o der des Testosterons. GORDAN und Mitarbeiter (38) haben mit dem Test am Musc. levator ani beim kastrierten Rattenmännchen gezeigt, dass die Stoffwechselwirkung des Methylandrostendiol etwa in derselben Grössenordnung liegt wie die von Testosteron. Gleichzeitig findet sich eine geringe Follikelhormonwirkung, die etwa 1/4ooo der des Oestradiols ist. Im Gegensatz zum Testosteron besteht keine progesteronähnliche Wirkung.

1951 berichten HOMBURGER und Mitarbeiter (46) über klinische Erfahrungen mit Methylandrostendiol bei Mamma-Carcinomen. Die Hauptindikationen sind atrophische Knochenerkrankungen, sowie Mamma- und Uterus-Carcinome. Veröffentlichungen von SOOST und WIEMER (loo), BIERLING und REISCH (16) berichten über die guten Erfolge mit Methylandrostendiol bei Schmerzen, die durch Knochenmetastasen verursacht werden. Auch Oedeme bilden sich innerhalb kurzer Zeit zurück, während eine Beeinflussung des röntgenologischen Knochenbefundes nicht zu verzeichnen war. HOMBURGER und Mitarbeiter (45) konnten röntgenologisch osteoblastische Effekte unter der Behandlung bei Patienten mit Knochenmetastasen beim Mamma-

Carcinom feststellen. Virilisierungserscheinungen wurden von SCOST und WIEMER (100) selbst bei hoher Dosierung von 3000 - 4000 mg nicht beobachtet, während HOMBURGER und Mitarbeiter (46) von einem Fall von Vermännlichung bei hoher Dosierung und oraler Applikation berichten. Auch Mc SWINEY und PRUNTY (101), y ROCA (112) und SMOLKA (99) beschreiben eine geringe androgene Wirkung.

4.) Auf der Suche nach weiteren Testosteronderivaten mit anabolem Effekt entwickelten 1953 HERSCHBERGER und Mitarbeiter (44) die Gruppe der C-19-Nortestosterone. Im Vergleich zu dem auffallend geringen androgenen Effekt ist die anabol-myotrophe Wirksamkeit verstärkt, wie dies der Vesikulärdrüsen- und der Musc. levator ani Test bei kastrierten Ratten zeigt. (SAUNDERS und DRILL,94). Durch Substitution von Methyl- oder Aethyl- Radikalen am C-17-Atom der C-19-Nortestosterone entstehen die entsprechenden Derivate.

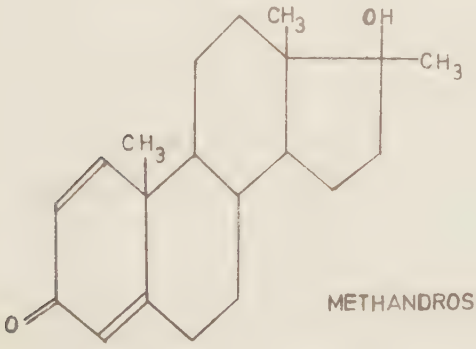
5.) Das 17-Aethyl-19-Nortestosteron hat bei intramusculärer Applikation in niedriger Dosierung die gleiche Wirkung wie das C-19-Nortestosteron und das 17-Methyl-19-Nortestosteron. Eingehende Untersuchungen von SAUNDERS und DRILL (94) haben gezeigt, dass das 17-Aethyl-19-Nortestosteron eine auffallend geringe androgene Wirksamkeit hat, während die Anabolie sehr stark ausgeprägt ist. Mc SWINY und PRUNTY (101) haben neben der

proteinanabolen Wirkung noch geringe Virilisierungserscheinungen festgestellt.

4.) Ein weiteres Derivat dieser Reihe ist das Nor-Androstenolonphenylpropionat. OVERBECK und de VISSER (78) beschreiben eine vierfach stärkere anabole und eine halb so starke androgene Wirkung als beim Testosteronpropionat. Die Wirkungsdauer hält besonders lange an. Dieses Präparat findet Anwendung bei Osteoporose, jeglicher Art von Katabolie und dem Mammacarcinom (NOVAKOWSKI und PARADA, 76).

5.) POPPER, WIECHERT und KASPAR (82, 111) entwickelten das Methenolonazetat, ein Steroid mit starker anaboler Wirkung. Tierexperimentelle Erfahrungen (SUCHOWSKY und JUNKMANN, 101) zeigten, dass die anabole Wirkung im Vergleich mit Testosteronpropionat gemessen am Musculus levator ani und an Samenblasen 5 mal stärker ist, während die androgene Komponente 5 mal schwächer wirksam ist. Im Dosisbereich der anabolen Wirkung war eine Beeinflussung des Hypophysenvorderlappens, eine Östrogen- oder Gestagenwirkung nicht festgestellt worden. (101).
Die klinischen Erfahrungen zeigten neben dem intensiven anabolen Effekt und einer besonders guten Verträglichkeit eine Steigerung des Appetits und der Leistungsfähigkeit. Hormonale Nebenwirkungen wurden bei der therapeutischen Dosis nicht gesehen.

e.) VISCHER, MEYSTRE und WETTSTEIN (lo1) entwickelten 1955 einen neuen anabolen Wirkstoff, das METHANDROSTENOLON, das unter dem Namen DIANABOL ® (Ciba) bekannt wurde. Es handelt sich hierbei um eine 17-alpha-Methyl-17-beta-hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass sein anabol-myotropher Effekt der gleiche ist wie der des Testosteronpropionates, während die androgene Wirkung bei der Ratte loo mal geringer ist als die des Testosteronpropionates. (DESAULLES und Mitarbeiter, Forschungslaboratorien der Ciba).



METHANDROSTENOLON

Die klinischen Erfahrungen mit Dianabol sowohl auf internistischem, pädiatrischem, als auch gynäkologischem Gebiet (besonders in der Krebsbehandlung) zeigen positive Ergebnisse (95, 11o, 1o8, 41). Besonders gute Erfolge zeigt Dianabol in der Zusatz-Therapie beim Carcinom (HEINEN, 43) und in der Corticoidtherapie unter anabolem

Schutz (SCHWARTING und NETH, 97). Virilisierungserscheinungen traten selbst bei langfristiger Therapie nicht auf (BANSI, 1c; HEINEN, 43). BRIGELBOCK und BRUMMUND (15) berichten von eventuellen Nebenwirkungen (Akne vulgaris, Menstruationsstörungen, Steigerung der Libido bei älteren Frauen, flüchtige Ödeme), die allerdings nur bei einer bestimmten Dosierung und bei besonders endokrin labilen Menschen auftraten.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN:

Alle Experimente wurden unter gleichen Bedingungen mit männlichen und weiblichen geschlechtsreifen Ratten des Inzuchtstammes BD I durchgeführt, der von Prof. H. Druckrey (Freiburg) gezüchtet und ausreichend definiert ist. (BD I d.h. Berlin-Druckrey-1935; der Inzuchtstamm ist gekennzeichnet durch die Farbfaktoren CpAH). Die Haltung der Tiere bestand aus Mischfrucht, Brot, Grüngemüse, Vitaminkörnern und Wasser.

a) Versuchsanordnung.

Bei täglicher Gewichtskontrolle wurde den Versuchstieren täglich 5 mg Dianabol bzw. o,5 cm^3 einer o,9 %igen NaCL-Lösung / kg. Körpergewicht subcutan injiziert.

I. Tiere mit überimpftem WALKER-256-Carcinosarkom.

a) 3o männliche Ratten: o,5 cm^3 o,9%iger NaCL-Lösung/ kg KG.
b) 3o männliche Ratten: 5 mg Dianabol/ kg KG.
c) 3o weibliche Ratten: o,5 cm^3 o,9%iger NaCL-Lösung/ kg KG.
d) 3o weibliche Ratten: 5 mg Dianabol/ KG.

II. Tiere mit überimpftem YOSHIDA-Sarkom.

a) 3o männliche Ratten: o,5 cm^3 o,9%iger NaCL-Lösung/ kg KG.
b) 3o männliche Ratten: 5 mg Dianabol/ kg KG.

III. Kontrolltiere.

a) 3o männliche Ratten: o,5 cm^3 o,9%iger NaCL-Lösung/ kg KG.

b) 3o männliche Ratten: 5 mg Dianabol/ kg KG.

b) Technik der Tumorüberimpfung.

Die Erhaltung und Vermehrung der Tumorzellen beider Tumorarten (WALKER-256-Carcinosarkom und YOshida-Sarkom) wurde durch peritoneale Injektion von 1 cm^3 Ascites gewährleistet. Innerhalb von 6 - 8 Tagen bildete das beimpfte Tier lo-15 cm^3 Ascites. Nach Tötung in der Ätherkammer wurde die Ratte in Rückenlage auf einem Op-Tisch an den Extremitäten befestigt. Mit sterilem Präparierbesteck erfolgte nach vorausgegangener Desinfektion die Freipräperation des Peritoneums und Abnahme des Tumorascites mit einer sterilen Kanüle. Nach Desinfektion mit Jod wurden mit sterilen Kanülen o,5 cm^3 - (WALKER-256-Carcinosarkom) bzw. 1 cm^3 Asc[illegible] ([illegible]) subkutan in die Bauchhaut des Versuchstieres injiziert.

c) Wachstum des subkutan überimpften Tumors.

Der subkutan überimpfte Tumorascites verteilte sich im Unterhautgewebe. Je nach den Abwehrkräften des Tieres konnte man nach 6 Tagen bei beiden Tumorarten an der

Injektionsstelle eine leichte Erhebung erkennen, die sich sehr rasch beim WALKER-256-Carcinosarkom, [illegible] beim YOSHIDA-Sarkom zu einem pflaumen- bis taubeneigrossen, auf der Unterlage nicht verschieblichen, derben Knoten vergrösserte.

Je nach der Elastizität des Hautgewebes und dem Ausmass des Tumorwachstums kam es zum Aufplatzen der Haut, das Tumorgewebe wurde sichtbar; nach wenigen Tagen konnte man zentrale Nekrosen im Tumor beobachten. Das Tier magerte sehr stark ab; das Fell verlor an Glätte und Glanz, es wurde struppig und stumpf. Die Vitalität der Tiere ging zurück. Die hochgradige Kachexie, der Tumor und die generalisierten Metastasen führten zum Exitus.

ERGEBNISSE DER TIERVERSUCHE UND DISKUSSION:

Um die Wirkungsweise des Dianabols (Ciba) an den Versuchstieren messbar zu machen, wählten wir das täglich bestimmte Körpergewicht und die Absterberate der Tiere. Die Ergebnisse der einzelnen Versuchsgruppen (jeweils 3o Tiere) wurden zusammengefasst und in Tabellen ausgewertet. Bei den Aufzeichnungen, die das Gewichtsverhalten der Tiere demonstrieren, ist auf der Ordinate die Gewichtsschwankung in Grammprozent, auf der Abszisse die Versuchsdauer in Tagen angegeben. Bei den Auswertungen der Absterberate sind auf der Ordinate die Tierzahl und auf der Abszisse die Tage der Versuchsdauer aufgetragen.

Gewichtsverhalten der unbehandelten männlichen mit WALKER-256-Carcinosarkom beimpften Tiere:
(Seite 13, Gruppe I a).

Der Gewichtsverlauf der 3o mit WALKER-256-Carcinosarkom (Abb. 1) überimpften Tiere, die nur mit o,9%iger NaCL-Lösung behandelt wurden, zeigt einen raschen Gewichtssturz in den ersten 3 Tagen, danach einen Anstieg zum Ausgangsgewicht am 6. Tag, um dann rapide abzusinken. Am 13. Tag war das Körpergewicht um - 1o % und am 17. Tag um - 19,5 % gesunken.

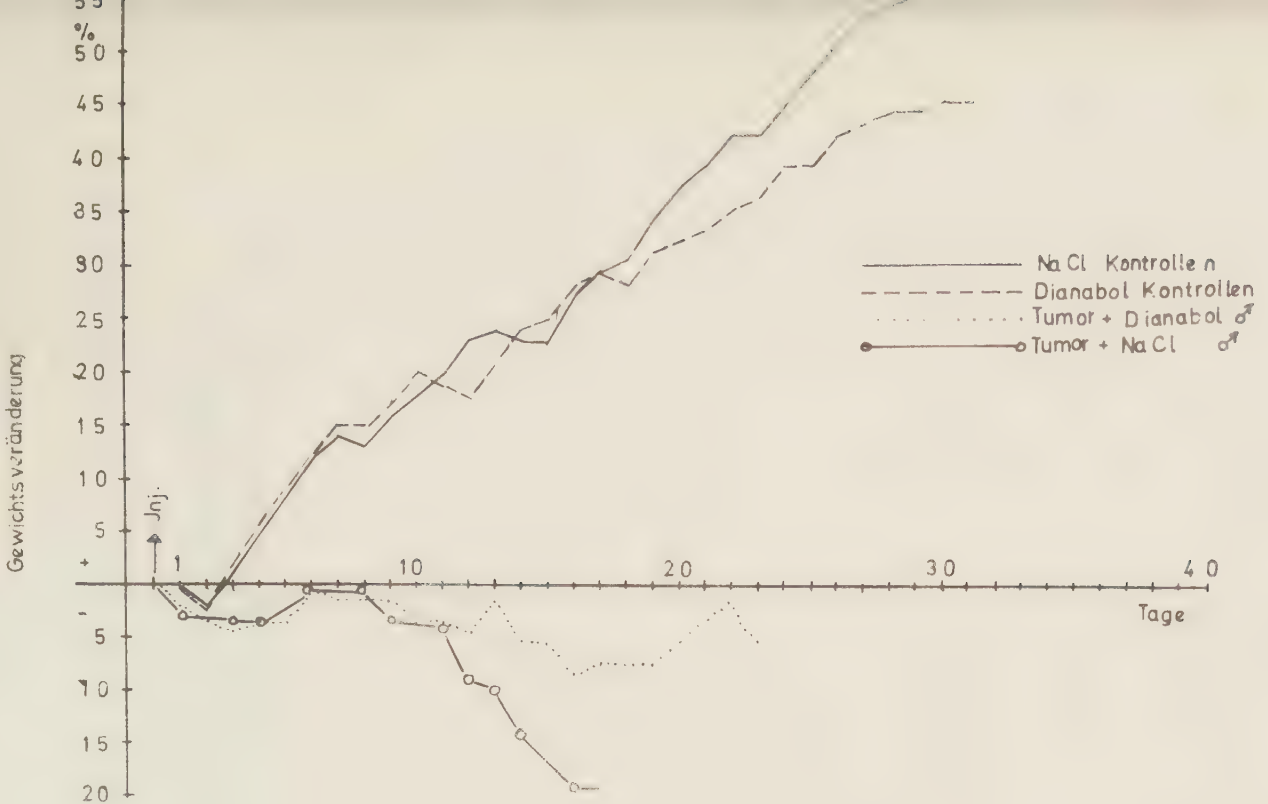


Abb. 1 Gewichtsveränderung der mammären behandelten und unbehandelten WALKER-256-Carcino-Sarkom R

Gewichtsverhalten der mit Dianabol behandelten männlichen mit WALKER-256-Carcinosarkom beimpften Tiere.
(Seite 13, Gruppe I b).

Nach Überimpfung des WALKER-256-Carcinosarkoms kam es (Abb. 1) trotz Behandlung mit Dianabol zu einem Gewichtssturz bis zu - 4,5 % in den ersten Tagen, um dann erneut auf das Anfangsgewicht am 6. Tag anzustiegen. Am 13. Tag war das Körpergewicht um - 1,5 %, am 17. Tag um - 7,5 % und am 23. Tag um - 5,5 % gegenüber dem Ausgangsgewicht reduziert.

Zusammenfassung:
Vergleicht man den Gewichtsverlauf der mit Dianabol behandelten mit dem der unbehandelten Ratten, so erkennt man in den ersten 11 Tagen einen identischen Verlauf; danach zeichnet sich jedoch eine geringere Gewichtsverminderung gegenüber den mit physiologischer NaCL-Lösung behandelten Tieren ab. Bei Versuchsende war das Körpergewicht der mit o,9%iger NaCL-Lösung behandelten Ratten um 14 % mehr reduziert als das der mit Dianabol behandelten.

Gewichtsverhalten der unbehandelten weiblichen mit WALKER-256-Carcinosarkom überimpften Tiere.
(Seite 6, Gruppe I c).
Das Gewichtsverhalten der 30 Tiere, die täglich

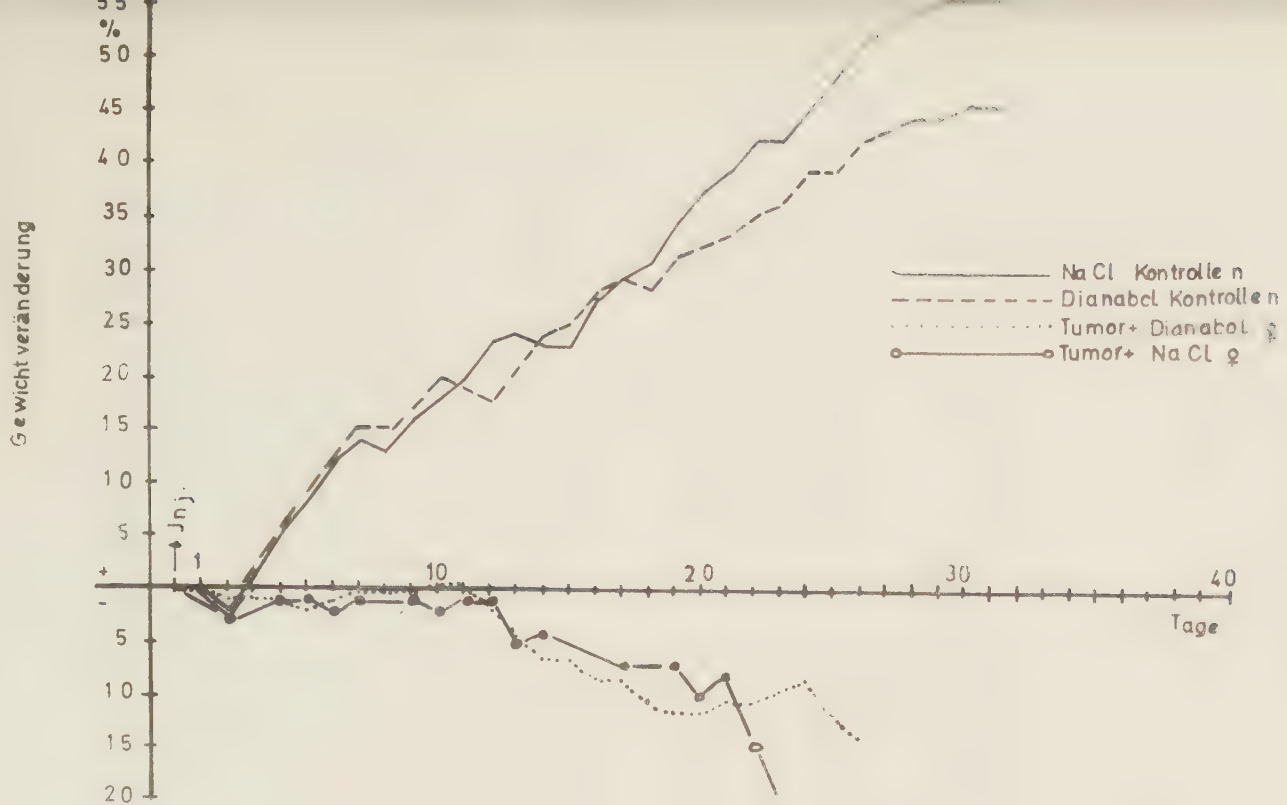


Abb. 2 Gewichtsverhalten der weiblichen behandelten und unbehandelten WALKER-256-Cu[illegible]

o,5 cm^3 o,9 % NaCL-Lösung / kg KG. (Abb. 2) erhielten, zeigt einen leichten Gewichtssturz in den ersten Tagen. Am 6. Tag ist das Gewicht um - 2 %, am 13. Tag um - 5 % und am 23. Tag um - 19 % gegenüber dem Ausgangswert gesunken.

Gewichtsverhalten der mit Dianabol behandelten weiblichen mit WALKER-256-Carcinosarkom überimpften Tiere.
(Seite 19,Gruppe I d).

Das Körpergewicht der 3o Tiere, die täglich mit 5 mg /kg KG. Dianabol (Abb. 2) behandelt wurden, zeigt in den ersten Tagen eine nur ganz geringe Reduktion. Am 6. Tag ist es um - 1%, am 13. Tag jedoch um - 4,5 % und am 23. Tag um - 9,5 % gegenüber dem Ausgangswert gesunken.

Zusammenfassung:

Der Vergleich der beiden Gewichtsverläufe demonstriert einen fast identischen Kurvenverlauf, lediglich in der Endphase findet man eine Differenz von + 6,5 % zugunsten der mit Dianabol behandelten Ratten. In Abb. 3 sind die Gewichtsverläufe der unbehandelten Tiere (3o männliche und 3o weibliche) den behandelten Ratten (3o männliche und 3o weibliche) gegenübergestellt. Bis zum 6. Tag ist der Gewichtsverlauf identisch; am 13. Tag ist das Gewicht der unbehandelten Tiere auf - 9 % gesunken, während dasjenige der behandelten Ratten - 3,5 % beträgt.

Abb. 3 Gewichtsverhalten der behandelten und unbehandelten WALKER-Carcino-Sarkom-Ratten (♂♀ zus)

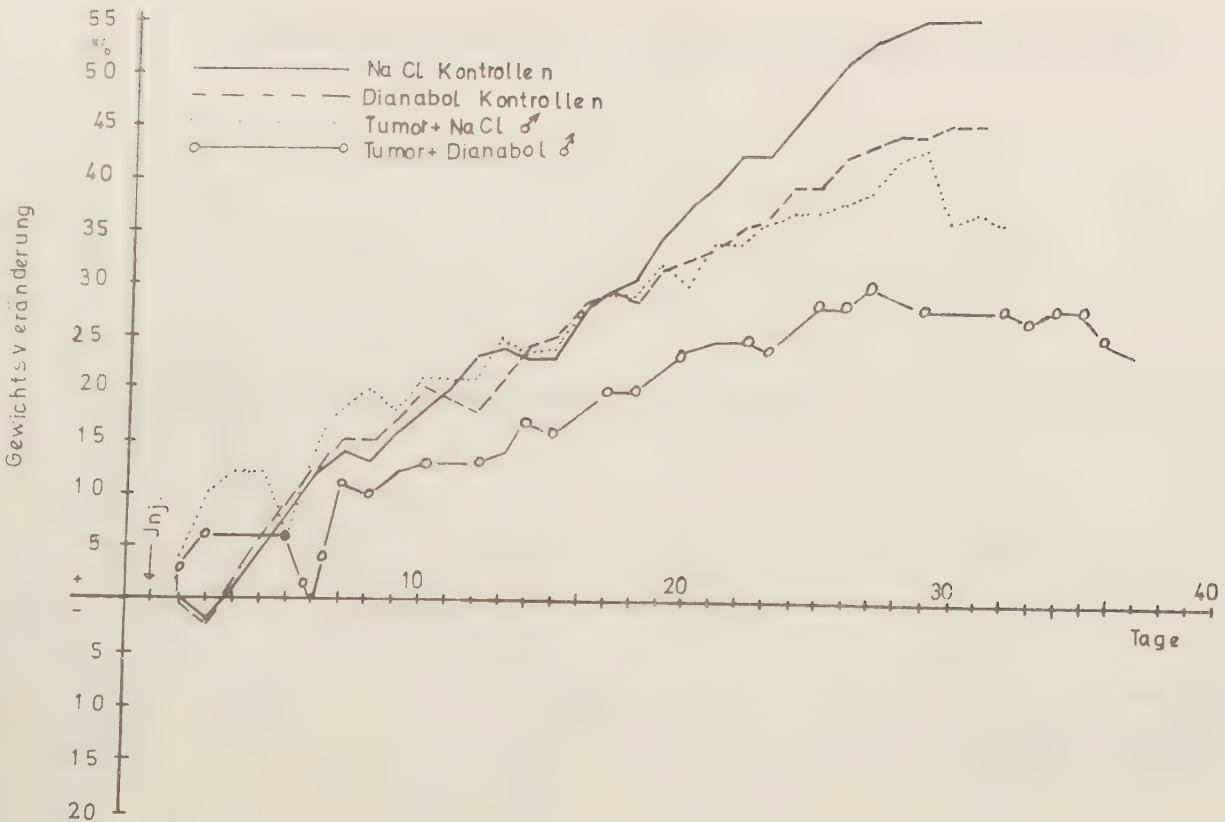


Abb. 4 Gewichtsverhalten der männlichen behandelten und unbehandelten YOSHIDA-Sarkom-Ratten

Am 23. Versuchstag war das Gewicht der unbehandelten Tiere auf - 24 % und das der behandelten Ratten auf minus 11 % reduziert.

Gewichtsverhalten der unbehandelten männlichen mit YOSHIDA-Sarkom überimpften Ratten.
(Seite 13, Gruppe II a).

Das Gewichtsverhalten der 3o männlichen YOSHIDA-Sarkom überimpften Tiere (Abb. 4) zeigt am 6. Tag eine Gewichtszunahme von + 15 %, am 13. Tag + 25 %, am 23. Tag und bei Versuchsende von + 36 % gegenüber dem Gewicht bei Versuchsbeginn.

Gewichtsverhalten der mit Dianabol behandelten männlichen mit YOSHIDA-Sarkom überimpften Ratten.
(Seite 13, Gruppe II b).

Der Gewichtsverlauf der 3o männlichen YOSHIDA-Sarkom tragenden Ratten (Abb. 4), die Dianabol erhielten, zeigt nach einem Anstieg bis zu + 6 % in den ersten Behandlungstagen einen vorübergehenden Gewichtsverlust am 6. Tag. Am 13. Tag ist bereits wieder eine Gewichtszunahme von + 14 % erreicht. Vom 23. Tage ab bleibt der Gewichtskurvenverlauf fast konstant auf + 25 - 3o % bis zum Tode aller Tiere am 37. Versuchstag.

Zusammenfassung:

Vergleicht man das Gewichtsverhalten der mit Dianabol behandelten Ratten mit den Tieren, die unter gleichen Bedingungen physiologische Kochsalzlösung erhielten, so lässt sich während des ganzen Kurvenverlaufes eine konstante Gewichtsdifferenz von etwa + 9 % zugunsten der unbehandelten Tiere feststellen.

Diskussion:

Bei dem Vergleich der verschiedenen Gewichtsverläufe der mit YOSHIDA-Sarkom und WALKER-256-Carcinosarkom überimpften Tiere (Abb. 5) ist der schwere Krankheitsverlauf mit hochgradiger Kachexie bei den WALKER-256-Carcinosarkomtieren auffällig. Es kommt schon frühzeitig zu generalisierter Metastasierung, die vor allem die Magen-Darm-Funktion beeinträchtigt, während der Tumor selbst relativ klein ist.
Beim YOSHIDA-Sarkom der Ratte bleibt der Tumor lange solitär und wächst zusehends. Er macht einen relativ grossen Gewichtsanteil des Tieres aus und metastasiert nicht oder erst sehr spät. Aus dieser Beobachtung geht hervor, dass das so unterschiedliche Gewichtsverhalten der Tiere dieser beiden Versuchsgruppen nicht auf dem Dianaboleffekt beruht, sondern aus der Tumorart resultiert.

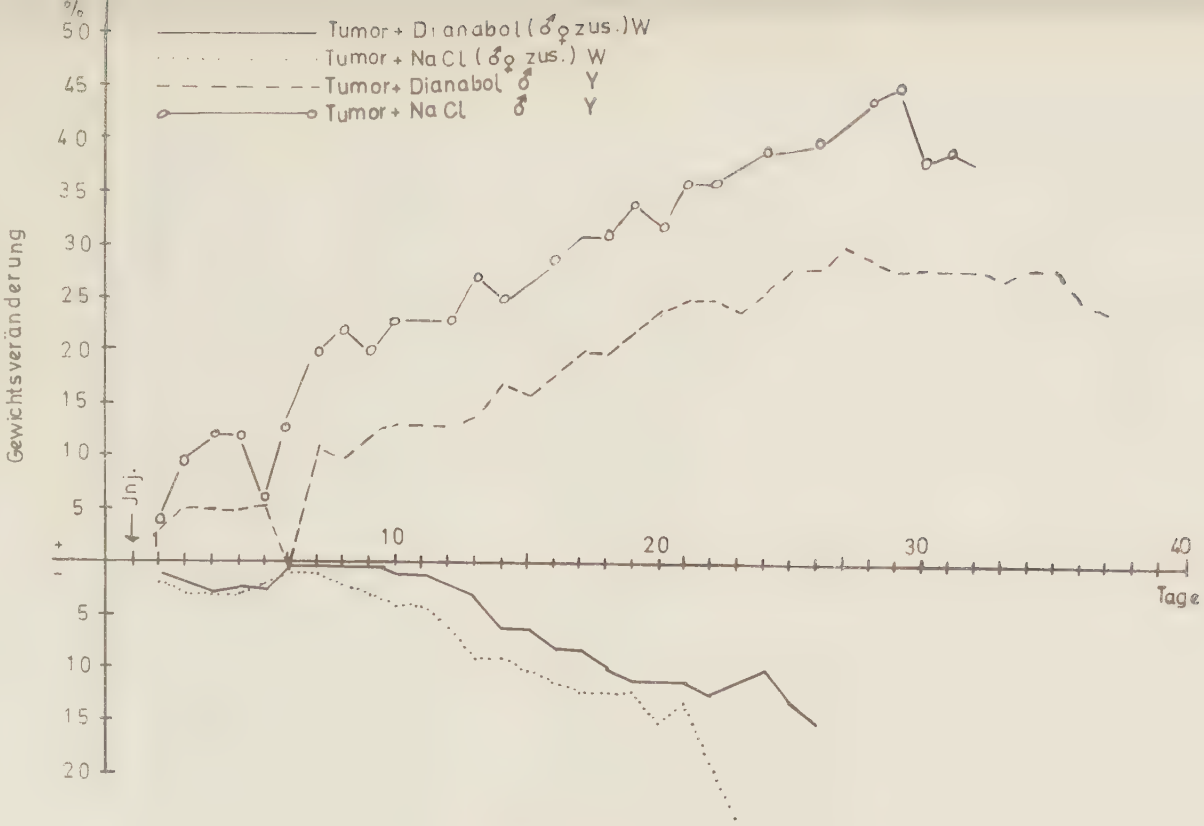


Abb. 5 Vergleich der Gewichtsverhalten der behandelten und unbehandelten YOSHIDA-Sarkom- und WALKER-256-Carcino-Sarkom-Ratten

Die Messung des Tumors bei einigen Tieren ergab keine Grössenunterschiede bei unbehandelten und mit Dianabol behandelten Tumorratten. Im Zusammenhang mit den Gewichtsverläufen in beiden Untersuchungsgruppen darf gefolgert werden, dass, wenn überhaupt ein anaboler Effekt bestehen sollte, dieser den Tumor und das normale Gewebe gleichermassen betrifft.

Gewichtsverhalten der unbehandelten, tumorfreien männlichen Kontrollratten.

(Seite 14, Gruppe III a).

Der Gewichtsverlauf der 30 Tiere, die zur Kontrolle nur mit 0,9 % NaCL-Lösung behandelt wurden (Abb. 1), zeigt eine Gewichtszunahme der Ratten um + 50 % gegenüber dem Ausgangsgewicht. Die Versuchsdauer betrug 31 Tage.

Gewichtsverhalten der mit Dianabol behandelten tumorfreien männlichen Kontrollratten.

(Seite 14, Gruppe III b).

Der Gewichtsverlauf der 30 Versuchstiere, die mit Dianabol behandelt wurden (Abb. 1) demonstriert einen Gewichtsanstieg von + 40 % gegenüber dem Ausgangsgewicht. Der Versuch wurde über 31 Tage durchgeführt.

Zusammenfassung:

Gegenüber den mit NaCL-Lösung behandelten, tumorfreien Ratten des Inzuchtstammes [illegible] (Gewichtszunahme um + 55 % des Ausgangswertes) zeigte die Dianabolthерapie mit täglich 5 mg/kg KG. an der Ratte des gleichen Stammes (Gewichtszunahme + 45 % des Ausgangswertes) keinen anabolen Effekt.

Diskussion:

Der anabole Effekt wurde bisher im Experiment vorwiegend an kastrierten Ratten nachgewiesen wie es DESAULLES, KRAHENBÜHL, SCHÜLER und BEIN (26) beschreiben. Bei Dianabol und Testosteron gaben sie als Dosis mit dem optimalen Effekt 1 mg/kg KG. an. RUBINSTEIN, SOLOMON und Mitarbeiter (85, 86, 87) machten ebenfalls die Beobachtung, dass die anabole Wirkung von der Dosierung abhängt. Einen signifikanten Wachstumseffekt und Gewichtsanstieg verzeichneten sie bei ihren angewendeten kleinen Dosen an Testosteronpropionat (0,05 mg/kg KG.), während bei grossen Dosen (1 mg/kg KG.) eine Wachstumshemmung durch Einwirkung auf die Hypophyse beobachtet wurde. Nach ihrer Meinung kommt es zu einer Wachstumshormonproduktion in der Hypophyse. GORDON und Mitarbeiter (38) konnten bei hypophysektomierten Tieren nach Testosteronpropionatgaben keinen Anstieg des Körper-

gewichtes finden. KOCHAKIAN und DOLPHIN (56), RU[illegible] und PASCHKIS (88) dagegen haben in ausgedehnten Versuchen mit Testosteronpropionat zeigen können, dass der protein-anabole Effekt von der Anwesenheit der Hypophyse unabhängig ist. DESAULLES und Mitarbeiter (26) beschreiben bei hypophysektomierten Tieren nach Dianabolgaben einen Gewichtsanstieg geringeren Ausmasses, den sie aber durch Anwendung höherer Dosen, bis zu 10 mg/kg KG., ausgleichen konnten. Wie bei unseren Experimenten zu zeigen war, kann bei unkastrierten Ratten keine signifikante Gewichtszunahme durch Gabe von Dianabol im Vergleich zu den Kontrolltieren erreicht werden.

Absterberate männlicher behandelter und unbehandelter WALKER-256-Carcinosarkom tragender Ratten.
(Seite 13, Gruppe I a u. b).

Die unbehandelten WALKER-256-Carcinosarkom tragenden Ratten (Abb. 6) waren bis zum 17. Tag des Versuches alle verstorben. Zu diesem Zeitpunkt lebten noch 7 der 30 mit Dianabol (5 mg/kg KG.) behandelten Tiere, 3 Tage später noch 3 Tiere, am 22. Versuchstag waren alle Tiere tot.

Abb. 6 Absterberate der männlichen behandelten und unbehandelten WALKER-256-Carcino-Sarkom Ratten

Absterberate weiblicher behandelter und unbehandelter WALKER-256-Carcinosarkom tragender Ratten.

(Seite 6,I c u. d).

Die unbehandelten (o,5 cm^3 9 %iger NaCL-Lösung / kg KG.) weiblichen WALKER-256-Carcinosarkom tragenden Ratten (Abb. 7) waren bis zum 25. Versuchstag alle verstorben. Zu diesem Zeitpunkt lebten noch 6 von 30 mit Dianabol (5 mg/kg KG.) behandelten Tiere. Am 26. Versuchstag waren alle Tiere tot.

Zusammenfassung:

Vergleicht man die mit WALKER-256-Carcinosarkom überimpften und mit Dianabol (5 mg/kg KG.) behandelten männlichen und weiblichen Ratten mit den unbehandelten (o,5 cm^3 o,9%ig NaCL-Lösung /kg KG.) männlichen und weiblichen Tieren (Abb. 6, 7, 8), so erkennt man einen positiven Dianaboleinfluss. Es überlebten 7 von 30 männlichen bzw. 6 von 30 weiblichen Tieren die unbehandelten um 5 bzw. 3 Tage. Auffallend war, dass die unbehandelten männlichen Tiere bereits am 17. Tag, die unbehandelten weiblichen Ratten erst am 22. Tag alle verstorben waren.

Das Dianabol ist zwar ein Abkömmling des Androgens, hat jedoch wegen seiner geringen androgenen Komponente keinen Einfluss bei den verschiedenen Geschlechtern im Sinne einer gegengeschlechtlichen Hormontherapie.

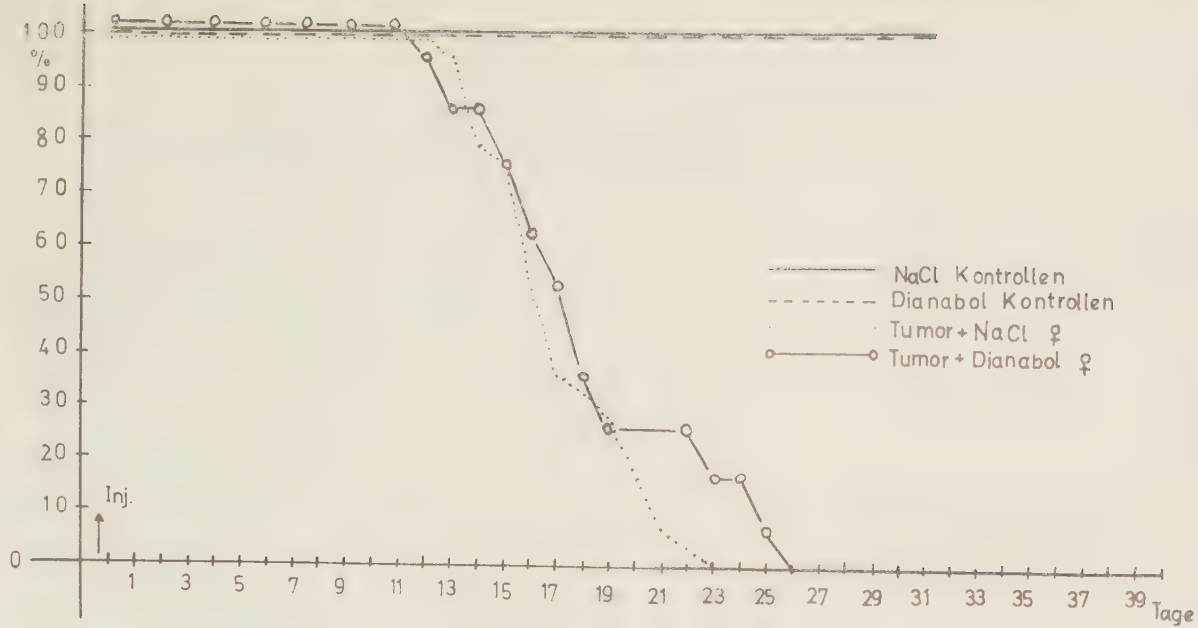


Abb. 7. Absterberate der weiblichen behandelten und unbehandelten WALKER-256-Carcino-Sarkom-Ratten

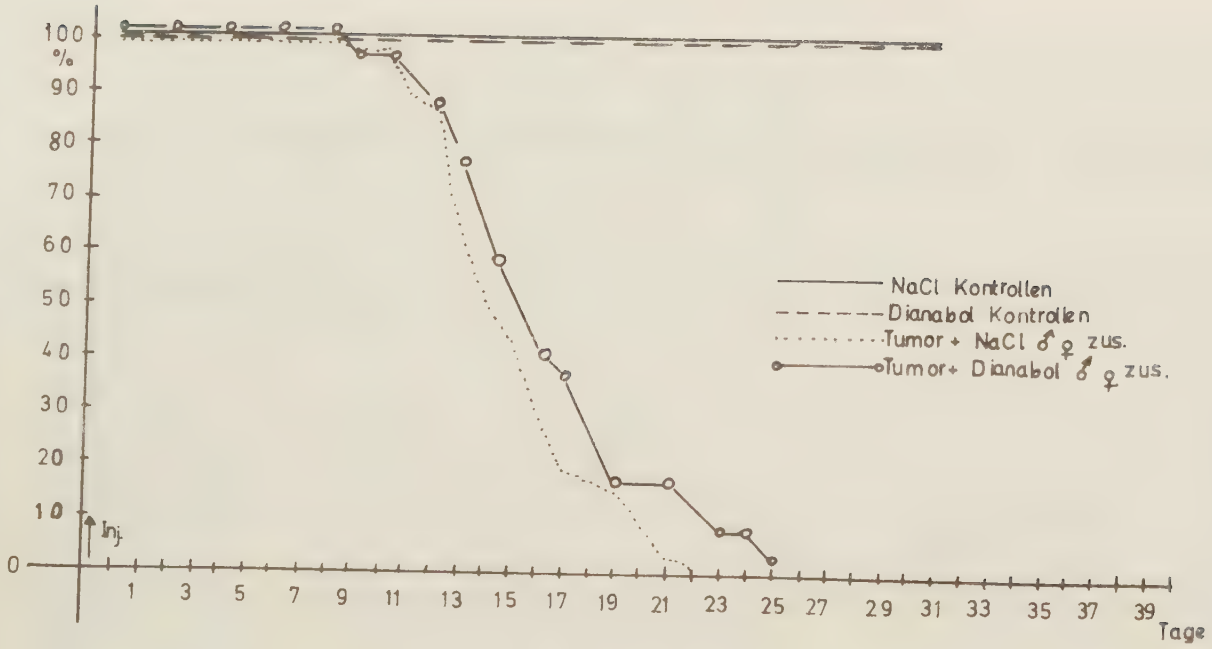


Abb. 8. Absterberate behandelter und unbehandelter WALKER-256-Carcino-Sarkom-Ratten ♂♀ zus.

Absterberate der behandelten und unbehandelten mit [illegible]-Sarkom [illegible] männlichen Ratten.

(Seite 13, Gruppe II a u. b).

Der Vergleich der Überlebenszeit der behandelten und unbehandelten Ratten (Abb. 9) zeigt: Am 32. Versuchstag sind alle unbehandelten Tiere verstorben; von den 3o behandelten Ratten leben noch 8. Bereits 5 Tage später sind auch diese Tiere tot.

Diskussion:

Der Vergleich der Absterberate der mit YOSHIDA-Sarkom und WALKER-256-Carcinosarkom überimpften Ratten zeigt eine Verlängerung der Überlebenszeit nach Behandlung mit Dianabol. Es bewirkte eine Lebensverlängerung von 3 Tagen für 6 weibliche bzw. 5 Tagen für 7 männliche Ratten gegenüber den unbehandelten WALKER-256-Carcinosarkom tragenden Tieren.

Beim YOSHIDA-Sarkom lebten nach Dianabolbehandlung 8 Tiere 5 Tage länger als die unbehandelten YOSHIDA-Sarkom tragenden Ratten. Sowohl die unbehandelten als auch die mit Dianabol behandelten YOSHIDA-Sarkom Tiere lebten im Durchschnitt länger als die WALKER-256-Carcinosarkom tragenden Ratten. Die längere Lebensdauer der behandelten und unbehandelten mit YOSHIDA-Sarkom überimpften Tiere

gegenüber den WALKER-256-Carcinosarkom - Ratten ist in der Malignität des WALKER-Tumors begründet, wie schon in der abschliessenden Betrachtung über das Gewichtsverhalten diskutiert.

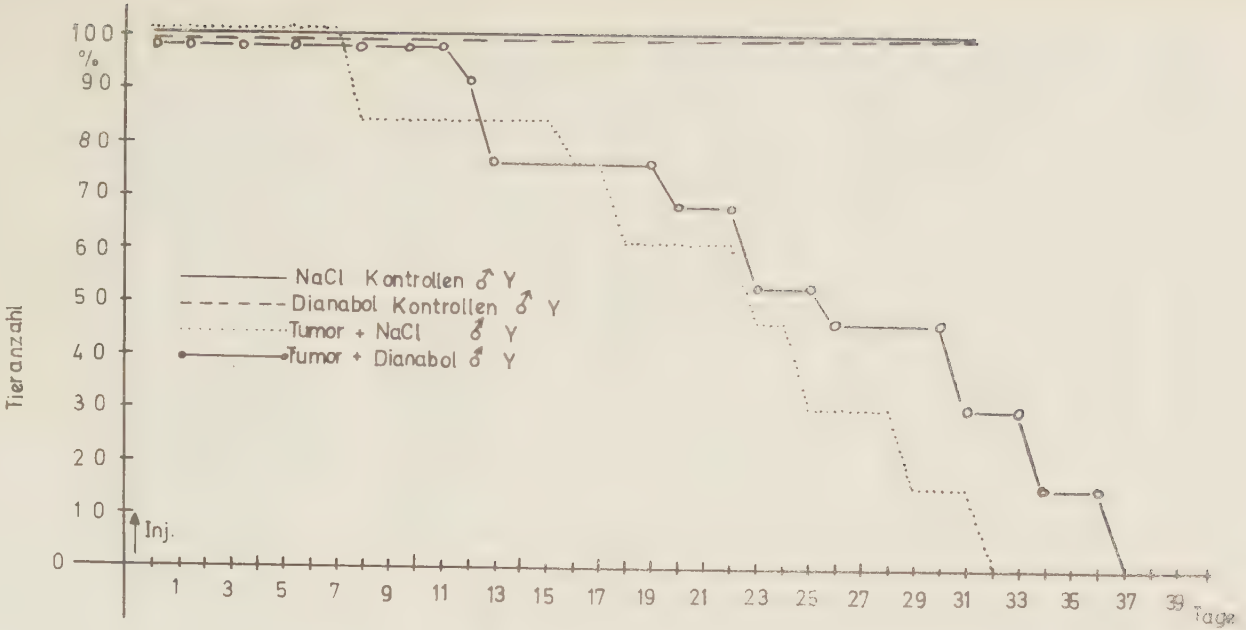


Abb. 9. Absterberate behandelter und unbehandelter YOSHIDA- Sarkom -Ratten

ZUSAMMENFASSUNG:

Zur Abklärung der anabolen Wirkung des Methandrostenolons wurden Untersuchungen am YOSHIDA-Sarkom und WALKER-256-Carcinosarkom an 240 Ratten des Inzuchtstammes Ds I durchgeführt.

1.) Bei tumorfreien, unkastrierten männlichen und weiblichen Ratten fand sich nach Dianabolgabe in der Dosierung von 5 mg/kg KG. kein Unterschied des Gewichtsverhaltens gegenüber den unbehandelten (0,5 cm^3 0,9 % NaCl-Lösung/kg KG.) Tieren.

Die Sektion ergab keinen Anhalt für vermehrte Muskelbildung bei den mit Dianabol behandelten Ratten. Auf die Bedeutung der Kastration für den Nachweis des anabolen Effektes wurde hingewiesen.

2.a) Bei männlichen und weiblichen Ratten, denen WALKER-256-Carcinosarkom oder YOSHIDA-Sarkom überimpft wurde, fand sich weder eine Begünstigung noch eine Hemmung des Tumorwachstums.

b) Die Messung des Gewichtsverlaufes, die Messung der Tumorgrösse und der Vergleich gegenüber unbehandelten tumortragenden Ratten lässt vermuten, dass eine anabole Wirkung soweit sie überhaupt vorhanden ist, sich sowohl auf den Tumor als auch das übrige Tier auswirkt.

2) Bei männlichen und weiblichen Tieren finden sich die gleichen Ergebnisse.

3.) Die Beurteilung der Überlebenszeit unbehandelter und mit Dianabol therapierter Tiere ergab, dass bei YOSHIDA-Sarkom tragenden Ratten am 17. Tage nach der Überimpfung in jeder Gruppe noch 22 Versuchstiere lebten. Am 32. Tage waren alle unbehandelten Tiere verstorben, während zum gleichen Zeitpunkt von den behandelten noch 8 Tiere lebten. Am 37. Tage waren jedoch alle gestorben. In der Versuchsreihe der WALKER-256-Carcinosarkom tragenden Tiere (männliche und weibliche, Abb. 8) lebten am 13. Versuchstag nach der Überimpfung in jeder Gruppe noch 59 Ratten. Am 22. Tage waren alle unbehandelten männlichen bzw. am 23. Tage alle unbehandelten weiblichen Tiere gestorben, während zu dieser Zeit noch 7 männliche bzw. 6 weibliche Ratten der behandelten Gruppe lebten. Am 25. Tage waren alle Tiere gestorben.
Die Ergebnisse sind statistisch nicht zu sichern.

Aus den vorliegenden Untersuchungen, die am Rattenstamm BD I durchgeführt wurden, geht hervor, dass Dianabol auf das YOSHIDA-Sarkom und WALKER-256-Carcinosarkom keinen eindeutigen anabolen Effekt weder im Sinne einer Verhinderung der Tumorkachexie noch eine das

Tumorwachstum hemmende Wirkung ausübt. Obwohl diese tierexperimentellen Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die klinischen Belange bezogen werden können, darf man vom Experiment eine günstige Wirkung hinsichtlich der Carzinostase annehmen, insbesondere, wenn Untersuchungen an anderen Tierspezis und anderen experimentellen Tumoren zum gleichen Ergebnis kommen.
Eine eindeutige schädigende Wirkung oder eine das Tumorwachstum begünstigende Komponente konnte durch die Dianabolltherapie ebenfalls nicht ermittelt werden. Deshalb scheinen Untersuchungen am menschlichen Tumor namentlich bei der Tumorkachexie nicht unbedingt gefährlich zu sein.

LITERATURVERZEICHNIS:

1) Adair,F.E. — Surg.etc.84,719-722(1947)

2) Adair,F.E.
Herrmann,J.B. — Ann.Surg.123,1o23-1o35(1946)

3) Ammon,R.
Dirschel,W. — Fermente,Hormone,Vitamine Bd.II S.321

4) Ammon,R.
Dirschel,W. — Fermente,Hormone,Vitamine Bd.II S.389

5) Antonie — Ref.nach der Schweiz.Med.Wschr. 946(1949)

6) Augustin,K.
Hagen,H. — Die Medizinische 31/32, (1953)

7) Balz,G.
Birkner,R.
Schmitt-Rhode,J.M. — Ärztl.Wschr.H.9/10,S.2o9-213

8) Balz,G.
Birkner,R.
Schmitt-Rhode,J.M. — Ärztl.Wschr.H.11,S.233-237

9) Bansi,H.W. — Med.Klin.54,673 (1959)

1o) Bansi,H.W.
Schwarting,G.
Abas,T.
Fretwurst,F. — Medizinische 1956 S.2o

11) Barmes,L.E.
Stafford,R.O.
Guild,M.E.
Olson,K.J. — Proc.Soc.Exp.Biol.et Med.87, S.35 (1954)

12) Bartelheimer,H.
Schmitt-Rhode,J.M. — Ergebnisse Inn.Med.u.Kinderheilkunde,N.F.7,454 (1956)

13) Bauer,K.H. — Das Krebsproblem

14) Beigelböck,W.
Brummund,W. — Med.Welt 22,1192 (196o)

15) Bierling,G.
Reisch,D. — Fortschr.Röntgenstr.82,H.1 (1955)

16) Bogrov — Zit.nach Kochakian C.D. Vit.and Horm.4,255 (1946)

17) Butenandt,A. — Zschr.angew.Chemie,44,905 (1931)

18) Butenandt,A.
Dannenbaum,H.
Hanisch,G
Kudszus,H.
Hoppe-Seyler`s Zschr. physiolog.Chemie 237,57 (1935

19) Butenandt,A.
Wien.Klin.Wschr.47,934 ;(1934)

20) Butenandt,A.
Hanisch,G.
Ber.dtsch.chem.Ges.68,1859 (1935)

21) Butenandt,A.
Hanisch,G.
Hoppe-Seyler`s Zschr. physiolog.Chemie 237,89 (1935)

22) Butenandt,A.
Dannenberg,N.
Die Biochemie der Geschwülste Handbuch der allgem.Path.1956

23) Dardenne,U.
Acta endocrin.63,143 (1961)

24) Desaulles,P.A.
Helv.chim.Acta 27,479 (196o)

25) Desaulles,P.A.
Krähenbühl,Ch.
Schuler,W.
Bein,J.
Schweiz.med.Wschr.5o,1313(1959)

26) Dontenwill,W.
Zentralblatt für Gyn.1961, Heft 43,S.17o4-1721.

27) Dowben,R.M.
Med.Times 92,952 (1964)

28) Druckrey,H.
Dtsch.med.Wschr.77,1495-1498, 1532-1537 (1952)

29) Druckrey,H.
Naturw.39 (1952)

3o) Ehlers,P.N.
Hienz,H.A.
Langenbecks Arch.klin.Chir.288, S.485 (1958)

31) Eisenberg,E.
Gordan,G.S.
J.Pharmacol.a.Exp.Ther.99,38-44 (195o)

32) Foss,G.L.
Brit.Med.J.I 13oo (196o)

33) Franken,
DMW 88,41,1979-1985 (1963)

34) Gardner,W.U.
Pfeiffer,C.A.
Physiol.Rev.Baltimore 23,139 (1943)

35) Goldberg,M.W.
Ergeb.Vit.u.Hormonforschung 1,371 (1938)

36) Goldmann,J.
Epstein,J.
Kupperman,H.
Endocrinilogy 61,166 (1957)

37) Gordan, G.S.
Eisenberg, E.
Moon, H.D.
Sakamoto, W.J.
Clin.Endo.11,2o9 (1951)

38) Guggisberg, H.
Praxis(Schweiz) 36,224 (1946)

39) Hammerstein, J.
Gansau, H.
Berl.Med.1o,1o3 (1959)

4o) Hansen, H.G.
Med.Welt H.25,1356 (196o)

41) Hansen, H.G.
Monatsschr.f.Kinderheilk.11o,4, 236-24o, (1962)

42) Hartmann, C.G.
Proc.Soc.Exp.Biol.et Med.39, 218 (1938)

43) Heinen, G.
Geburtshilfe u. Frauenheilkunde 2o,1365 (196o)

44) Herschberger, L.G.
Shippley, E.G.
Meyer, R.K.
Proc.Soc.Exp.Biol.et Med.83,175 (1953)

45) Homburger, F.
Dart
Bonner, C.D.
Branche,jr.
Kasdon, S.C.
Fishman, W.H.
J.Clin.Endocr,Springfield 13, 7o4(1953)

46) Homburger,F.
Kasdon,S.C.
Fishman, W.H.
Proc.Soc.Exp.Biol.et Med.74,162 (195o)

47) Hortling, H.
Malmio, K.
Brummer, L.
Hiisi
Die endokrine Behandlung des Mamma- und Prostatacarcinoms. Springer Verlag, Heidelberg(1961) S.32-36.

48) Huggins, C.
Stevens, R.A.
J.Urol. 43,7o5 (194o).

49) Huggins,C.
Science 97,2529 (1943)

5o) Huggins,C.
Klin.Wschr.36,(1958)23,11o2

51) Huggins,C.
Verh.Ges.Dtsch.Naturforscher u. Ärzte 1oo,195 (1959).

52) Hyde, P.M.
Elliot, W.H.
Doisy, E.A. jr.
Doisy, E.A.
J. Biol.Chem.Baltimore 2o7, (1949)287.

53) Junkmann, K.
Witzel
Zschr.Vit.Horm.Ferm.Forschung, Wien 9, (1957/58)227

54) Junkmann, K. Suchowsky, G.	Arzneimittelforschung 12,3,214 (1962).
55) Kenyon, A.P. Sandiford, I. Bryan, A.H. Knowlton, K. Koch, F.C.	Endocrinology 23,(1938) 135
56) Kochakian, C.D. Dolphin, J.	Amer.J.Physiol.18o,(1955) 317
57) Kochakian, C.D. van der Mark, W.	Proc.Soc.Biol.Med.79 (1952) 74
58) Kochakian, C.D. Murlin, I.R.	J.Nutr. 1o(1955) 437
59) Lacassagne, A.	C.r.Soc.Biol.Par. 131,(1939)586
6o) Lacassagne, A.	Amer.J.Canc.27,(1936)217
61) Lambillon,J.	Brux.med. 37 1476 (1957)
62) Lambrechts, A. Jadoul, R.	Acta endocr.63,111 (1961)
63) Laqueur, E.	Naturw.19,166 (1931)
64) Laqueur, E. David, K. Dingemanse,E. Freud,G.	Hoppe-Seyler`s Zschr.physiol. Chemie 233,(1935)281
65) Lettré H.	Angew. Chemie 61,(1949) 258
66) Lichtwitz, A. Parlier, R. Thiery, G. Delaville, M.	Sem.hop.Paris (1951) Nr.6, 26o
67) Liddle, G.W.	Ref. Schweizer Praxis 49 (196o) 671
68) Loeser,A.	Unio.intern.contra cancerum 4, [illegible](1939)
69) Loeser,A.	Ärztl.Praxis II,52 (195o)
7o) Lyster Lund Staffert	Endocrinilogy 58, 781 (1936)
71) Merz, W.R.	Schw.Med.Wschr.37,893 (1948)

72) Möllendorf, W. — Schw.Med.Wschr.51,329 (1941) Zbl.Path.79,277 (1942)

73) Möllendorf, W. — Schweiz.Med.Wschr.51,1573 (1941)

74) Morger, Nicole, Gayer — Annales Paed.Vol.199,1/2 (1962)

75) Murlin, G. [illegible] Spurr, C. Harvey, R — Arch.Path.(Am),144 (1947)

76) Novakowski, H. Parada, J. — Dtsch. med.Wschr.1321 (1958)

77) Novakowski, H. — Acta endocr. 63, 37 (1961)

78) Overbeck, G.A. de Visser, J. — Acta endocrin.24,2o9 (1957)

79) Overbeck, G.A. de Visser, J. Delver,A. — Acta endocrin.63,7 (1961)

8o) Parteisky, K. — Acta endocrin.63,185 (1961)

81) Mc. Phillamy Scholz — J. Biol.Baltimore 178, (1949) 37

82) Popper, A. Wiechert, R. — Arzneimittelforschung 12,3:213 (1962)

83) Prader, A. — Acta endocrin.63,78 (1961)

84) Richter, H. — Der prakt.Arzt,Heft 6 (1965)

85) Rubinstein, H.S. Solomon, H.L. — Proc.Soc.Exp.Biol.Med.N.Y.44, 442 (194o)

86) Rubinstein, H.S. Solomon, H.L. — Endocrinology 28,(1941)112,229

87) Rubinstein, H.S. Kurland, A. Goodwin, H. — Endocrinology 25 (1939) 724

88) Rupp, J.J. Paschkis, K.E. — Metabolism 2, (1953) 268

89) Ruzicka, L. Rosenberg, H.R. — Helv.Chim.Acta19,357 (1936)

9o) Ruzicka, L. et al. — Helv.Chim.Acta17,(1934) 1389, 1395

91) Ruzicka, L. — Naturw.23,(1935) 44-49.

92) Ruzicka, L.
Wettstein,A. — Helv.Chim.Acta 18,(1935) 1264

93) Saunders,F.J.
Drill, V.A. — Proc.Soc.Exp.Biol.Med.N.Y.94, 646(1957)

94) Saunders,F.J.
Drill, V.A. — Endocrinology 58, (1956)567

95) Schmöger, R. — Therapie der Gegenwart H. 1o (196o) 466-473.

96) Schmöger, R. — Med.Klin.57,1o,(1962) 397-399.

97) Schwarting, G. — Schweiz.Med.Wschr. 9o,(196o) 1o92.

98) Segaloff, A. — Biol.Activities of Steroids in Relation to Cancer, 355 (196o)

99) Smolka, H. — Med. Klin.48,(1953) 1514.

1oo) Soost, H.J.
Wiemer, J. — Die Medizinische 29/3o, 1o1o-1o12(1954)

1o1) Suchowsky, G.
Junkmann. K. — Acta endocr.39,168(1962)

1o2) Mc.Swiney — J.Endocrin.16,(1957)28

1o3) de Toni, E. — Acta endocrin.63.175 (1961)

1o4) Tuchman-Duplessis, H.
Mercier-Parot, L. — C.R.Acad.Sci.(Paris)25o (196o) S.2o7o.

1o5) Ulrich, P. — Acta Un.intern.Cancer.4,377 (1939)

1o6) Vischer, E.
Meystre, Ch.
Wettstein, A. — Helv.Chim.Acta 38,(1955) 15o2.

1o7) Voss, H.E. — Die Therapiewoche (1952) 645 Vortr.

1o8) Voss, H.E. — Sonderdruck z.Symposion der dtsch.Ges.f.Endocrinologie (1954) S.66-68.

1o9) Werner, M.
Hitz, A.
Thölen, H.
Baumann, H.R. — Klin.Wschr., H.19 (1961)998-1oo6

11o) Wernly, M.
König, M.P. — Schweiz.med.Wschr.91,795(1961)

111) Wiechert, P.
Kaspar, E. Chem.Ber.93, 8 1710 (1960)

112) Wilhelm, H. Helv.med.Acta 28, Fasc.4 (1961) 622-626

113) Woodford-Williams, E.
Webster, D. Brit.Med.J.1958,II,1447

114) Y Roca, B. Der Landarzt 30,13, (1954)

LEBENSLAUF

Am 7. März 1938 wurde ich als erstes Kind der Eheleute [illegible] Winter [illegible] Saarb.-Angestellter [illegible] und Gertrude Winter geb. Hautz in Homburg / Saar geboren.

In Homburg-Schwarzenbach trat ich 1945 in die Volksschule ein. Am 1. Dezember 1947 wechselten wir den Wohnsitz nach Homburg/ Saar, Dürerstr. 34. Hier besuchte ich die evangelische Volksschule bis 1949. Im September 1949 trat ich in das staatliche Mädchenrealgymnasium Homburg / Saar ein und bestand am 19. März 1958 die Reifeprüfung.

Im Mai 1958 schrieb ich mich in der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes ein und habe meine gesamte Studienzeit an dieser Universität verbracht. Am 26. Februar 1959 habe ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 2. November 1960 die ärztliche Vorprüfung bestanden. Die ärztliche Prüfung habe ich am 11. Dezember 1963 in Homburg abgelegt.

Als Medizinalssistentin war ich vom 1.2.1964 - 30.9.1964 auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Kirchheimbolanden, vom 1.10.1964 - 31.1.1965 auf der gynäkologischen und geburtshilflichen Abteilung des Roten-Kreuz-Krankenhauses in Saarbrücken, vom 1.5.1965 - 31.12.1965 auf der internen Abteilung des Hermann-Josef-Krankenhauses in Erkelenz / Rhld. und vom 1.2.1966 - 31.5.1966 am Allgemeinkrankenhaus in Annweiler / Pfalz beschäftigt. Seit 15.6.1966 bin ich als Assistenz-Ärztin auf der internen Abteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses Oberlahnstein tätig.

Herrn Prof. Dr. med. H. L i m b u r g ,
Direktor der Universitäts-Frauenklinik
Homburg / Saar, fühle ich mich für die Überlassung des Themas sehr zu Dank verpflichtet.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. K r a h e
möchte ich für die liebenswürdige Hilfsbereitschaft und die wertvollen Anregungen herzlich danken.

Bönecke-Druck - Clausthal-Zellerfeld 29